

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

ANGANGSRATE VON IMPFTUMOREN
IN VERSCHIEDENEN ZEITABSTÄNDEN
NACH RÖNTGEN-BESTRAHLUNG

Gerhard Gastroph



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Druck: Fotodruck Mehdi z a d e h
8 München 5 Kolosseumstr. 6/IV 4. Aufgang
Tel. 242550

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

ANGANGSRATE VON IMPFTUMOREN
IN VERSCHIEDENEN ZEITABSTÄNDEN
NACH RÖNTGEN-BESTRAHLUNG

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
G e r h a r d G a s t r o p h
aus Feuchtwangen

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. Hans-Jürgen SOOST

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. W. BICKENBACH

Dekan: Prof. Dr.med. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1965

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A) Einleitung	3
B) Versuchsplan	5
C) Durchführung der Versuche ..	6
I. Beschreibung des Versuches 1	6
1. Die Letalitätgröße	6
2. Die Metastasierung	8
a) Definition einer Metastase	
b) Zahl der gefundenen Metastasen	
c) Verteilung auf die Tiergruppen	
d) Verteilung und Ausdehnung auf die unter-	
suchten Organe	
II. Ergebnis des Versuches 1	10
III. Beschreibung des Versuches 2	11
1. Die Letalitätgröße	11
2. Die Metastasierung	13
a) Definition einer Metastase	
b) Zahl der gefundenen Metastasen	
c) Verteilung auf die Tiergruppen	
c) Verteilung und Ausdehnung auf die unter-	
suchten Organe	
IV. Ergebnis des Versuches 2	16
V. Vergleich zwischen Versuch 1 und 2	17
1. Mittlere zeitliche Letalitätswerte	17
2. Vergleich der Tumorangangsrate n	19
VI. Ergebnis des Vergleiches	20
D) Diskussion und klinische	
Bedeutung	21
E) Zusammenfassung	22
F) Histologische Bilder	23
G) Literaturverzeichnis	27

Angangsrate von Impftumoren
in verschiedenen Zeitabständen
nach Röntgen-Bestrahlung

Über die Widerstandsfähigkeit und die Abwehrfähigkeit gegen Tumoren, also die unspezifische Resistenz des Organismus wurde in den letzten Jahrzehnten viel berichtet. Murphy (1) und Mitarbeiter berichteten 1914 über Röntgen-Bestrahlungsversuche an Ratten, wobei mit hohen Röntgendosen ein vermehrtes Tumorstadium erzeugt werden konnte. Diese Erscheinung erklärten sie durch eine Hemmung bzw. Schädigung der Abwehrreaktionen. Noch vorher, schon 1903 beobachtete M.B. Schmidt (2), daß in verschiedenen Organen Krebszellen gefunden wurden, es aber nicht zur Entwicklung von Geschwülsten gekommen ist. E.S. Schairer (3) machte 1937 die gleiche Beobachtung. Sie erkannten, daß der Körper über ein gewisses Abwehrvermögen gegen Krebszellen verfügen muß, dessen Zusammenbruch erst die Voraussetzung zur Entwicklung einer Geschwulst schafft. Weitere Arbeiten über diese Fragen lieferte G. Domagk (4), der nachwies, daß der Organismus in der Lage ist Krebszellen zu zerstören.

Druckrey, Schmähl, Steinhoff, Rajewsky, Bannasch, Flaschenträger (5), Euler u. Euler (6), Rajewsky (7), Meyerthaler u. Truckenbrodt (8), Schmähl u. Rieseberg (9) und Schmähl u. Stutz (10) bewiesen an Tierexperimenten die Existenz körpereigener Abwehrkräfte.

Eine Übersicht über die Möglichkeiten, die dem Organismus zur Abwehr zur Verfügung stehen brachte Chester M. Southan (11). Ch. Hackmann (12) schreibt 1958:

"Die Widerstandsfähigkeit und Abwehrfähigkeit, also die unspezifische Resistenz des Organismus werde von einem zellulären und humoralen Abwehrsystem getragen. Das Zelluläre besteht im wesentlichen aus den Leukos und den retikuloendothelialen und histiocytären Zellverbänden, das humorale aus der Baktericidie und dem Properdinsystem. Beide Funktionsgruppen können durch bestimmte Stoffe stimuliert und auch gehemmt werden. In das ganze System schaltet sich die Hypophyse und Nebenniere im Sinne des Adaptationssyndroms gegenüber Stress ebenso wie die Leber ein. Übergeordnet ist das Neurovegetativum, das die Einzelvorgänge koordiniert und reguliert, entsprechend der Konzeption der vegetativen

Gesamtumschaltung des Organismus nach Hoff."

Es scheint jedoch, daß darüber in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse gewonnen werden können.

Verschiedene Autoren bestätigen, daß bei Bestrahlung mit hohen Röntgendosen eine Abwehrschwächung erreicht werden kann. So erzwang Murphy (1) bei Ratten ein Wachstum des Ehrlich'schen Mäusesarkoms, indem er die Ratten wiederholten Bestrahlungen unterwarf. Nemeth, Lapis, u. Bihari (13) untersuchten die Metastasenbildung eines i.v. hervorgerufenen Guerin-Ratten-Karzinoms nach einer Vorbestrahlung mit kleinen und hohen Dosen. Sie fanden, daß die lymphogene und hämatogene Streuung erhöht wird. Die unbestrahlten Tiere hatten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 31 Tagen, die mit 300 R und 600 R vorbestrahlten Tiere dagegen eine Überlebenszeit von 26 und 25 Tagen. Vartaresz und Wald (14) führten Versuche mit subcutaner Transplantation von Guerin-Karzinom durch und stellten fest, daß die vor der Transplantation applizierte halbtödliche (600R) Röntgenbestrahlung das Wachstum des subcutanen Tumors in geringem Maße hemmt. Die Metastasen vermehrten sich jedoch dadurch, daß die Zahl der von Metastasen befallenen, entfernten Lymphdrüsen zunimmt und somit Organmetastasen (Lunge, Uterus usw.) entstanden.

D. Schmähl u. E. Stutz (10) führten an Ratten Röntgenganzkörperbestrahlungen durch und injizierten 24 Stunden später 10^5 Yoshida-Ascites-Sarkomzellen. Sie fanden, daß Ganzbestrahlungen mit 10 bis 80 R den Tumorangang im Vergleich mit den unbestrahlten Tieren (57%) nur wenig beeinflussten (66%). Dagegen stieg nach 160, 320 und 640 R die Angangsrate auf 74, 78 und 93 % an. Strahlendosen von 10 bis 80 R beeinflussten den Befall der Leber in unregelmäßiger Weise. Nach Bestrahlung mit 160, 320 und 640 R war die Zahl der Lebertumoren signifikant erhöht (21, 66, 91 %). Die Tumorangangsrate und die Zahl der Lebertumoren der unbestrahlten Tiere lag jeweils unter denen der bestrahlten Ratten.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, zu untersuchen, wie hoch die Tumorangangsrate und die Sterberate ist, wenn man verschieden lange Zeitabstände setzt zwischen einer Röntgen-

Ganzkörperbestrahlung von 300 R und der intravenösen Injektion des Ehrlich'schen Mäuse-Ascitestumors.

Versuchsplan

Wir führten bei insgesamt 119 weißen Mäusen eine Röntgenganzkörperbestrahlung von 300 R durch. In verschiedenen Abständen darnach wurden ihnen in die dorsale Schwanzvene Ehrlich-Ascites-Tumorzellen i.v. eingespritzt. 21 Mäuse blieben unbestrahlt und dienten als Kontrolltiere. Ihnen wurden zur gleichen Stunde die gleiche Tumorzelldosis eingespritzt, wie den bestrahlten Tieren. Insgesamt verwendeten wir 140 Tiere. Es wurden 2 verschiedene Versuche durchgeführt.

Versuch 1:

Bestrahlung: 300 R Röntgen, Ganzkörper.

Tumorzelldosis: 10^5 Ehrlich-Ascites-Tumorzellen.

Der Zeitraum zwischen Bestrahlung und Tumorzellinjektion betrug bei den verschiedenen Tiergruppen 3 Stunden - 9 Tage.

Intervall zwischen Bestrahlung und Tumorzellinjektion	Bezeichnung dieser Tiergruppen	Zahl der verwendeten Tiere
3-4 Stunden	Gruppe 0, Versuch 1	10
1 Tag	" 1, "	12
3 Tage	" 3, "	11
6 "	" 6, "	10
9 "	" 9, "	5
Unbestrahlt	Kontrollgr., "	9

Versuch 2:

Bestrahlung: 300 R Röntgen, Ganzkörper.

Tumorzelldosis: 6×10^4 Ehrlich-Ascites-Tumorzellen.

Der Zeitraum zwischen Bestrahlung und Tumorzellinjektion betrug bei den verschiedenen Tiergruppen: 3 Stunden - 13 Tage

Intervall zwischen Bestrahlung und Tumorzellinjektion	Bezeichnung dieser Tiergruppen	Zahl der verwendeten Tiere
3-4 Stunden	Gruppe 0, Versuch 2	10
2 Tage	" 2, "	12
3 "	" 3, "	14
6 "	" 6, "	14
10 "	" 10, "	13
13 "	" 13, "	8
Unbestrahlt	Kontrollgr., "	12

Die Bestrahlung der Tiere erfolgte unter folgenden physikalischen Bedingungen: 220 kV, 16 mA, 1,0 Cu, 100 R/Minute und wurde unter intraperitonealer Evipannarkose durchgeführt. Für je 10 Gramm spritzten wir 0,01 ccm Evipan. Die Tumorzellen wurden durch Ascitespunktion gewonnen. Es wurden für jeden Versuch ca. 1 ccm Ascites entnommen und in ein Zentrifugenglas gegeben, das im Wasserbad auf Mäusetemperatur gehalten wurde. Die Zellzahl wurde sofort bestimmt und dann eine Verdünnung von 10^5 Zellen bei Versuch 1 und 6×10^4 Zellen bei Versuch 2 auf 0,04 ccm berechnet. Kurz vor der Injektion wurden die Versuchstiere wie vor der Bestrahlung i.p. narkotisiert. Die Injektion erfolgte unter sterilen Bedingungen in die dorsale Schwanzvene der Maus.

Bei beiden Versuchen wurden die Tiere anschließend an die Injektion auf Überlebenszeit beobachtet und nach dem Tode seziiert, um zu prüfen, in welchen Organen Metastasen vorhanden sind. Die Tiere wurden 3 mal jeden Tag kontrolliert, und zwar um 8⁰⁰, 12⁰⁰, und von 16-20⁰⁰ Uhr. Die seziierten Organe wurden anschließend histologisch auf Ehrlich-Ascites-Metastasen untersucht, und zwar folgende Organe: Lunge, Leber, Milz, Nieren und Nebennieren. Jeweils 23 Tage nach der Injektion wurden die noch lebenden Tiere getötet, seziiert und die Organe histologisch untersucht.

Durchführung der Versuche

Beschreibung des Versuches 1.

1. Die Letalitätsgröße bei Versuch 1.

23 Tage nach der Tumorzellinjektion betrug die Letalität bei den verschiedenen Tiergruppen: vgl. dazu Fig. 1

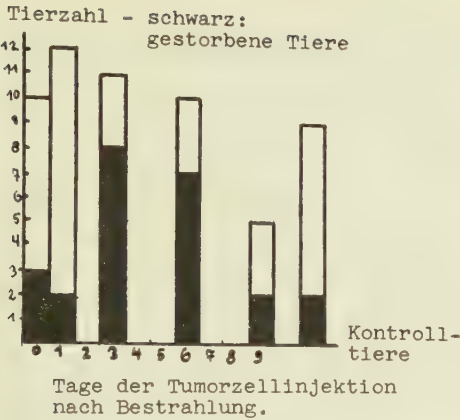


Fig.1: Letalität bei Versuch 1.

Abszisse: Tage der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.

Ordinate: Anzahl der verwendeten Tiere.

Schwarz: gestorbene Tiere

Bei Versuchsgruppe 9:2 Tiere sind von insg. 5 gestorben (2/5)
 " " 6:7 " " " " 10 " (7/10)
 " " 3:8 " " " " 11 " (8/11)
 " " 1:2 " " " " 12 " (2/12)
 " " 0:3 " " " " 10 " (3/10)
 Bei den Kontrolltieren:2 " " " " 9 " (2/9)

Die Letalität in den Versuchsgruppen bezogen auf die Gesamtzahl der in den Gruppen verwendeten Tiere soll Fig. 2 veranschaulichen.

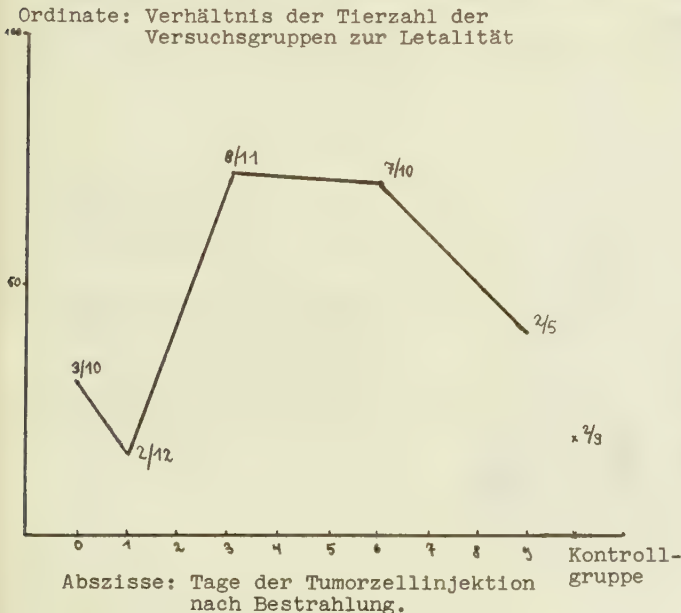


Fig. 2: Darstellung der Letalität der Versuchsgruppen bezogen auf die Zahl der in den Gruppen verwendeten Tiere.

Abszisse: Tag der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.

Ordinate: Verhältnis der Gesamtzahl zur Zahl der gestorbenen Tiere der verschiedenen Tiergruppen.

Die Letalität der Gruppe 3 ist als die Höchste anzusehen; auf gleicher Höhe findet man die Letalität der Gruppe 6. Die Letalitätshöhe bei Gruppe 1 fällt ab, um bei Gruppe 0 wieder etwas anzusteigen. Von Gruppe 3 und 6 aus gesehen ist die Letalitätshöhe der Gruppe 9 erniedrigt. Die Letalität der Kontrolltiere liegt etwas über der der Gruppe 1, ist aber niedriger als in den Gruppen 0, 3, 6 und 9.

2. Beobachtungen über die Metastasierung bei Versuch 1.

a) Definition einer Metastase.

Als Metastasen des Ehrlich'schen Ascitestumors wurden nur histologisch nachgewiesene Tumorzellabsiedlungen anerkannt, wobei mindestens 5-6 Zellen mit deutlichen Zeichen der Atypie nebeneinander liegen mußten. (vgl. Bild 1)

b) Zahl der gefundenen Metastasen.

Bei einer Gesamtzahl von 57 Mäusen, die bei Versuch 1 verwendet wurden, fanden wir bei insgesamt 6 Tieren histologisch nachgewiesene Metastasen.

c) Die Verteilung der Metastasen auf die verschiedenen Tiergruppen: vgl. dazu Fig. 3

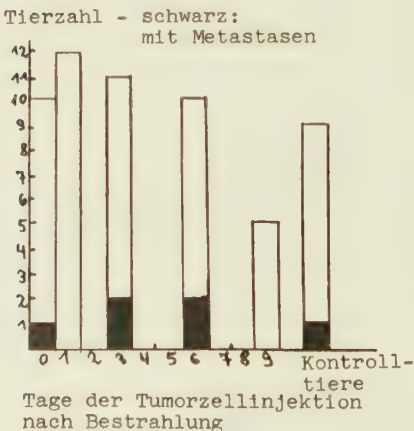


Fig. 3: Zahl der Tiere mit Metastasen bei Versuch 1.

Abszisse: Tag der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.

Ordinate: Zahl der Tiere.

Schwarz: Zahl der Tiere mit Metastasen.

Bei Gruppe 9: 0 Tiere mit Metastasen

" " 6: 2 " " "

" " 3: 2 " " "

" " 1: 0 " " "

" " 0: 1 Tier " "

Bei der Kontrollgr.: 1 Tier mit "

Bei einem Tier der Gruppe 6 wurde bei der Sektion ein tumorös geschwollener Fuß notiert, der als Tumor der Haut angesehen werden könnte. Er wurde histologisch nicht untersucht und deshalb auch nicht verwertet. Die Zahl der Tiere, bei denen Metastasen gefunden wurden, bezogen auf die Gesamtzahl der in den Gruppen verwendeten Tiere stellt Fig. 4 dar.

Ordinate: Verhältnis der Tierzahl
der Versuchsgruppen zur Zahl
der Tiere mit Metastasen

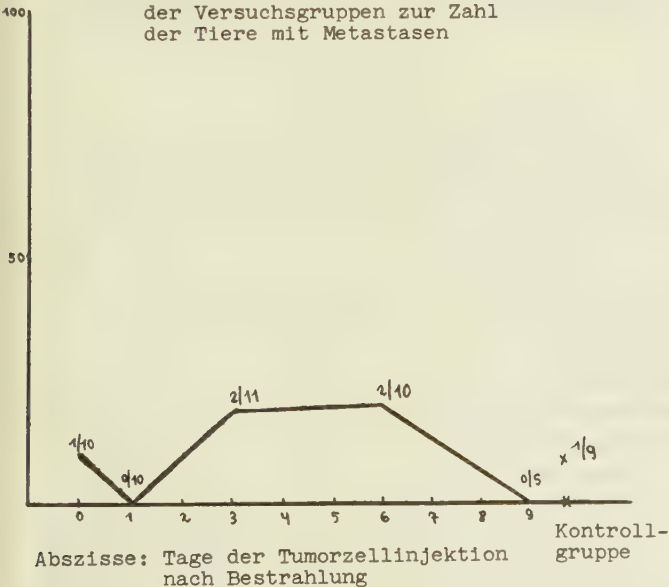


Fig. 4: Darstellung der Zahl der Tiere, bei denen Metastasen gefunden wurden, bezogen auf die Gesamtzahl der Tiere der jeweiligen Gruppe.

Abszisse: Tag der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.
Ordinate: Verhältnis: Tierzahl der Versuchsgruppen zur
Zahl der Tiere mit Metastasen.

Wie Fig. 3 und 4 zeigen, erkennt man eine Häufung von Tieren mit gefundenen Metastasen bei den Gruppen 3 und 6, sodann in geringerer Zahl bei Gruppe 0(1/10). Bei den Kontrolltieren wurde ein Tier mit einer Metastase gefunden (1/9). Bei den Gruppen 1 und 9 fanden wir keine Metastasen.

d) Die Verteilung und Ausdehnung der Metastasen auf die untersuchten Organe ist folgende:

Es wurden insgesamt 5 Lungenmetastasen gefunden; lediglich in der Kontrollgruppe wurde ein Tier mit einer Lebermetastase gefunden. Die Lungentumoren zeigten eine große Ausdehnung und starkes Wachstum. Der einzige Tumor der Leber zeigte geringe Ausdehnung und geringes Wachstum.

Ergebnis des Versuches 1

Die Letalität und die Tumorangangsrate sind bei den Tieren, deren Intervall 3 und 6 Tage zwischen einer Ganzkörperbestrahlung von 300 R und einer Ehrlich-Ascites-Tumorzellinjektion von 10^5 Zellen betragen, am höchsten. Die geringste Letalität und Tumorangangsrate war bei den Tieren zu finden, deren Intervall 1 Tag betrug. Das gleiche Verhalten in Bezug auf den Tumorangang zeigten auch die Tiere, deren Abstand 9 Tage betrug. Hier war die Letalität jedoch höher als bei den Tieren der Gruppe 1. Bei der Untersuchung der Tiere, denen unmittelbar nach der Bestrahlung die Tumorzellen eingespritzt wurden, ergab sich, daß die Letalität und die Tumorangangsrate gegenüber den Tieren mit einem Intervall von 3 und 6 Tagen geringer ist, jedoch höher als bei den 1-tägigen Intervalltieren. Bei den unbestrahlten Tieren ergibt sich, daß die Letalitätswerte zwischen denen der Tiere mit einem Intervall von 0 und 1 Tag liegen; die Zahl der Tiere mit Metastasen ist, wie Fig. 4 zeigt, gleich den Tieren mit dem zeitlichen Intervall von 3-4 Stunden nach Bestrahlung.

Geht man von der Überlegung aus, daß die Kontrolltiere nicht mit Röntgenstrahlen belastet sind, so läßt sich wohl sagen, daß bei allen bestrahlten Versuchsgruppen, die eine höhere Letalität

und Tumorangangsrate zeigen, als die unbestrahlte Gruppe, eine Mischung der Abwehrkräfte eingetreten sein muß. Die 3-4 Stunden nach Bestrahlung injizierten Tiere zeigten gleiche Abwehrverhältnisse, wie die Kontrolltiere, während die Resistenz der Tiere mit 1-tägigem Intervall möglicherweise stärker sein könnte. Das gleiche ließe sich von den Tieren mit einem Intervall von 9 Tagen sagen, da die Zahl der Tiere mit histologisch nachgewiesenen Metastasen höher zu bewerten ist, als die Höhe der Letalität. Sicher ist zu erkennen, daß die Abwehrfähigkeit der Tiere mit einem Intervall von 3 und 6 Tagen deutlich herabgesetzt ist.

Hinsichtlich der spezifischen Resistenz von Organen ist zu sagen, daß von den 6 Metastasen 5 auf die Lunge entfielen und nur eine auf die Leber. Dies zeigt die schon bekannte Tatsache, daß die Leber eine gewisse Resistenz gegenüber metastatischer Tumorentwicklung nach vorheriger Ganzkörperbestrahlung besitzen muß. Das gleiche trifft für die Milz zu.

Beschreibung des Versuches 2.

1. Die Letalitätsgröße bei Versuch 2.

23 Tage nach der Tumorzellinjektion von 6×10^4 Tumorzellen betrug die Letalität bei den verschiedenen Tiergruppen: vgl. Fig. 5

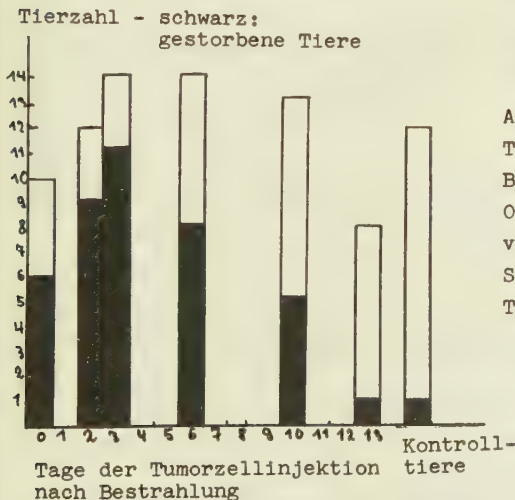


Fig. 5: Letalität bei

Versuch 2

Abszisse: Tage der
Tumorzellinjektion nach
Bestrahlung.

Ordinate: Zahl der
verwendeten Tiere.

Schwarz: gestorbene
Tiere.

Bei Gruppe 13: 1 Tier ist von insgesamt 8 gestorben (1/8)
 " " 10: 5 Tiere sind " " 13 " (5/13)
 " " 6: 8 " " " " 14 " (8/14)
 " " 3: 11 " " " " 14 " (11/14)
 " " 2: 9 " " " " 12 " (9/12)
 " " 0: 6 " " " " 10 " (6/10)
 Bei den Kontrolltieren: 1 Tier von " 12 " (1/12)

Die Letalität in den Versuchsgruppen, bezogen auf die Gesamtzahl der in den Gruppen verwendeten Tiere soll Fig. 6 verdeutlichen.

Mehr als die Hälfte der Versuchstiere (6/10) starben, wenn den Tieren 3-4 Stunden nach der Bestrahlung 6×10^4 Tumorzellen injiziert wurden. 3/4 der Tiere starben, wenn der Intervall 2 Tage betrug. Noch mehr Tiere (11/14) starben bei einem 3-tägigen Abstand. Die Letalität sinkt ab bei den Tieren der

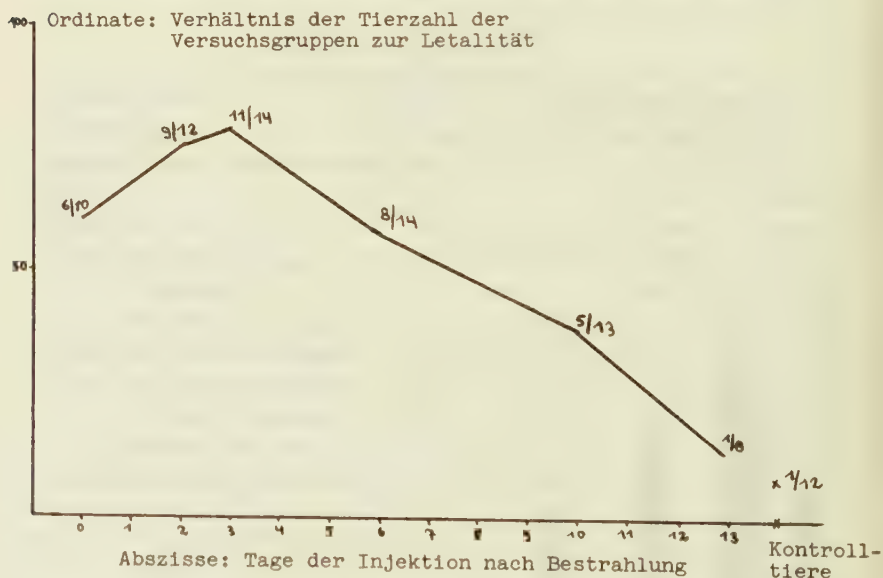


Fig.6: Darstellung der Letalität der Versuchsgruppen, bezogen auf die Zahl der in den Versuchsgruppen verwendeten Tiere.
 Abszisse: Tag der Injektion nach Bestrahlung.
 Verhältnis der Gesamtzahl zur Zahl der gestorbenen Tiere der jeweiligen Tiergruppe.

Gruppe 6 (8/14) und zeigt schon eine Letalitätshöhe, die unter der der Gruppe 0 liegt. Die Letalität der Versuchsgruppe 10 (5/13) sinkt weiter ab; die geringste Letalität der bestrahlten Tiergruppen findet sich bei der Gruppe 13. Der Wert für die unbestrahlten Tiere (1/12) ist unter denen aller bestrahlter Tiergruppen des 2. Versuches.

2. Beobachtungen über die Metastasierung bei Versuch 2.

a) Definition einer Metastase.

Hier gilt das gleiche wie bei Versuch 1.

b) Zahl der gefundenen Metastasen.

Bei einer Gesamtzahl von 83 Mäusen, die bei Versuch 2 verwendet wurden, fanden sich bei insgesamt 14 Tieren histologisch nachgewiesene Metastasen.

c) Die Verteilung der Metastasen auf die verschiedenen Tiergruppen: vgl. Fig. 7

Tierzahl - Schwarz: Tiere mit Metastasen.

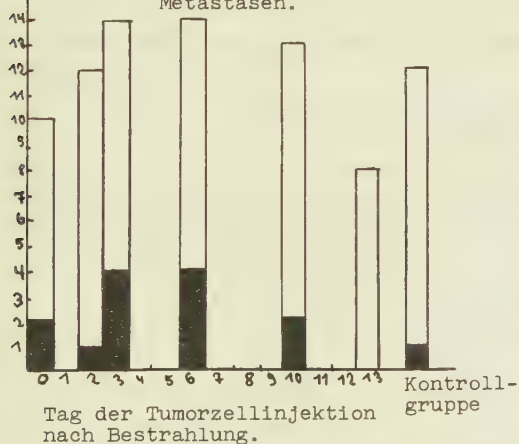


Fig. 7: Zahl der Tiere mit Metastasen.

Abszisse: Tage der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.
Ordinate: Zahl der Tiere.
Schwarz: Zahl der Tiere mit Metastasen.

Bei Gruppe 13: Kein Tier mit Metastasen

" " 10: 2 Tiere " "

" " 6: 4 " " "

" " 3: 4 " " "

" " 0: 2 " " "

" " 2: 1 Tier mit einer Metastase

Bei der Kontrollgruppe: 1 Tier mit einer Metastase.

Fig. 8 soll dies im Verhältnis zur Gesamtzahl der Tiere der jeweiligen Gruppen verdeutlichen.

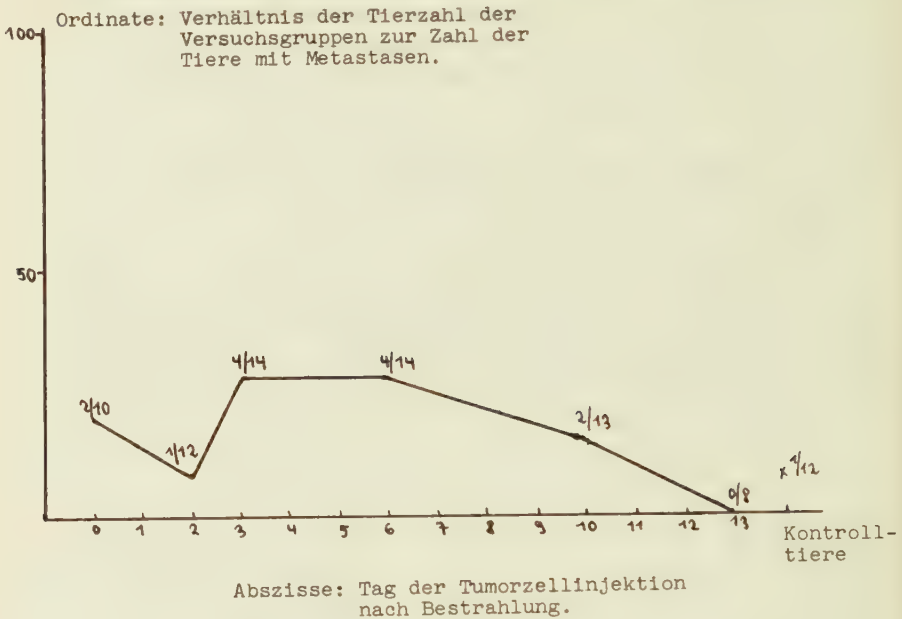


Fig. 8: Darstellung der Zahl der Tiere mit Metastasen, bezogen auf die Gesamtzahl der Tiere der jeweiligen Gruppe.
Abszisse: Tage der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.
Ordinate: Verhältnis: Tierzahl der Versuchsgruppen zur Zahl der Tiere mit Metastasen.

Wie Fig. 7 und 8 zeigen, erkennt man bei den Tieren der Gruppen 3 und 6 die meisten Tiere mit Metastasen und zwar jeweils gleich viele; man erkennt bei Gruppe 0 eine niedrigere Spitze, die bei Gruppe 2 absinkt und den gleichen Wert wie die Kontrollgruppe hat. Die Gruppe 10 zeigt einen Abfall zur Gruppe 13 hin, die den niedrigsten Wert hat. Der Wert der unbestrahlten Kontrolltiere steht mit dem der Gruppe 2 auf gleicher Höhe (je 1 Metastase auf je 12 Versuchstiere). Nur Gruppe 13 zeigt einen geringeren Wert.

d) Die Verteilung und Ausdehnung der Metastasen auf die untersuchten Organe ist folgendermaßen:
Lungenmetastasen bei 9 Tieren,
Lebermetastasen bei 5 Tieren,
Nierenmetastasen bei 1 Tier und Nebennierenmetastasen beim gleichen Tier. Bei diesem Tier der Gruppe 10 wurden noch Lungenmetastasen gefunden.

Bei den Milzpräparaten wurden sowohl bei Versuch 1, wie auch bei Versuch 2 keine Metastasen gefunden. Die oft und zahlreich gesehenen Megacariocyten in der Milz gaben nur zu Beginn der Untersuchungen Anlaß zu Verwechslungen.

Alle Tumormetastasen der Lunge (Bild 2 u. 3) zeigten große Ausdehnung und starkes Wachstum. Hier wurden Metastasen gefunden, die auf dem Schnittpräparat die Größe von 1/10 bis 1/12 des Gesamtschnittes der Lunge einnahmen. Die Lebertumoren (Bild 4,5) waren alle sehr klein. Sie konnten nur mit Hilfe stärkerer Vergrößerung erkannt werden. Die Metastasen in den Nieren (Bild 6) und Nebennieren (Bild 1,7) zeigten wie die Tumoren der Lunge starkes infiltratives Wachstum und große Ausdehnung.

Es läßt sich auf Grund der Gesamtzahl der gefundenen Metastasen sagen, daß ca. 56% der Metastasen in der Lunge lokalisiert waren. Der Anteil der Leber betrug ca. 31%, der der Nieren ca. 6% und der der Nebennieren ebenfalls ca. 6%.

Die Verteilung der Organmetastasen auf die verschiedenen Tierversuchsgruppen zeigt Tabelle 1:

Tiergruppe	Lunge Leber Niere Nebenniere				Zahl der Tiere mit Metastasen
Gruppe 13	-	-	-	-	-
Gruppe 10	1	1	1	1	2
Gruppe 6	3	1	-	-	4
Gruppe 3	3	1	-	-	4
Gruppe 2	1	-	-	-	1
Gruppe 0	1	1	-	-	2
Kontrolltiere	-	1	-	-	1

Aus obiger Tabelle läßt sich ersehen, daß bei den Gruppen 0, 3, 6, 10 und den Kontrolltieren Metastasen gefunden wurden, bei den Gruppen 2 und 13 aber nicht.

Ergebnis des Versuches 2

Die Tumorangangsrate und die Letalität sind bei diesem Versuch dann am höchsten, wenn den Versuchstieren 3 Tage nach der Ganzkörperbestrahlung die Tumordosis eingespritzt wurde. Die gleiche, hohe Angangsrate trafen wir bei den 6 Tage Intervalltieren an, jedoch war die Letalität geringer als bei den 3 Tage Intervalltieren. Von Gruppe 6 aus (6 Tage Intervall) erfolgt ein kontinuierlicher Abfall der Letalität und der Tumorangangsrate zur Gruppe 10 (10 Tage Intervall) und zur Gruppe 13 (13 Tage Intervall). Wir haben bei dieser Gruppe die Werte der Kontrolltiere erreicht. Bei den Tieren der Gruppe 0 (3-4 Stunden Intervall) finden wir geringere Werte als bei den Gruppen 3 und 6, jedoch sind die Werte höher als die der unbestrahlten Kontrolltiere. Bei Gruppe 2 (Intervall 2 Tage) zeigt Fig. 6 zwar eine Letalität, die zwischen den Gruppen 0 und 3 liegt, die Tumorangangsrate zeigt aber niedrigere Werte, die denen der unbestrahlten Kontrolltiere entsprechen.

Bezogen auf die Abwehrverhältnisse läßt sich hinsichtlich der relativ geringen Tierzahl bei den Versuchsgruppen das gleiche sagen, wie bei Versuch 1. Trotzdem kann auf Grund meines Versuches gesagt werden, daß die Tiere mit einem Intervall von 3 und 6 Tagen eine wesentlich stärkere Minderung der allgemeinen Abwehr zeigen. Die gleichen Verhältnisse wie die unbestrahlten Kontrolltiere zeigen die Tiere, die 2 Tage nach Bestrahlung injiziert wurden. Zwischen den Gruppen 3 und 6 einerseits und der Gruppe der Kontrolltiere und der Gruppe 2 andererseits, waren die Gruppen 2 und 10 anzutreffen. Gruppe 13 zeigt normales Verhalten.

Abwehrverhalten der untersuchten Organe:

Die Leber scheint eine spezifische Abwehrfähigkeit zu besitzen, fanden sich doch bei den Tieren, welche die stärkste Abwehrbereitschaft zeigten, keine Metastasen (Intervalltiere von 2 und 13 Tagen); es fanden sich lediglich bei den Tieren, bei denen

eine geringere Abwehr festgestellt wurde, Lebermetastasen (Intervalltiere von 3-4 Stunden, 3, 6, und 10 Tagen).

Die Ausdehnung der Lungenmetastasen, Nieren- und Nebennierenmetastasen war groß, die der gefundenen Lebermetastasen sehr klein.

Vergleich zwischen Versuch 1 und 2

1. Vergleich der mittleren zeitlichen Letalitätswerte.

Die Übersichtsfiguren 9-21 zeigen, wann die Tiere in den verschiedenen Versuchsgruppen starben, und zwar bis zum 23. Tag nach der Tumorzellinjektion.

Fig. 9-21: Überlebenskurven der Versuchsgruppen.

Abszisse: Überlebenszeit in Tagen nach der Tumorzellinjektion.

Ordinate: Zahl der Tiere; Schwarz: Zahl der gestorbenen Tiere.

Linke Seite:

Versuch 1:

Fig. 9-14

Rechte Seite:

Versuch 2:

Fig. 15-21

Fig. 9: 9 Tage nach Bestrahlung injiziert.

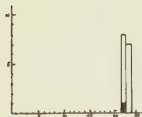
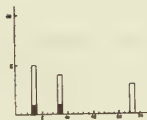


Fig. 15: 13 Tage nach Bestrahlung injiziert.

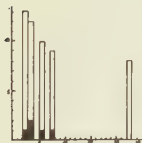


Fig. 16: 10 Tage nach Bestrahlung injiziert.

Fig.10: 6 Tage
nach Bestrah-
lung injiziert.

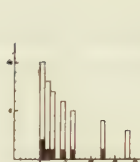


Fig.11: 3 Tage
nach Bestrah-
lung injiziert.

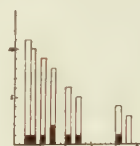


Fig. 12: 1 Tag
nach Bestrah-
lung injiziert.

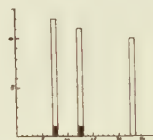


Fig.13: 3-4 Std.
nach Bestrah-
lung injiziert.

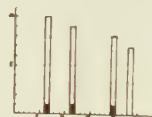


Fig.14: Unbestr.,
injizierte Tiere

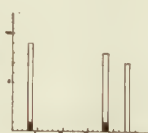


Fig.17: 6 Tage
nach Bestrah-
lung injiziert.



Fig.18: 3 Tage
nach Bestrah-
lung injiziert.

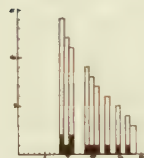


Fig.19: 2 Tage
nach Bestrah-
lung injiziert.

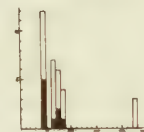


Fig.20: 3-4 Std.
nach Bestrah-
lung injiziert.

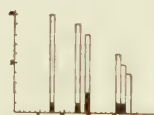
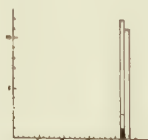


Fig.21: Unbestr.
injizierte Tiere.



Die mittleren zeitlichen Letalitätswerte der Tiergruppen wurden errechnet durch Addition der Tage, an denen die Tiere nach der Tumorzellinjektion starben und dann durch die Zahl der gestorbenen Tiere dividiert.

Beispiel: Versuch 1, Gruppe 9. Der Tod der beiden Tiere erfolgte 4 und 9 Tage nach der Injektion. Der mittlere zeitliche Letalitätswert beträgt $6 \frac{1}{2}$ Tage. Vergleiche Fig. 22.

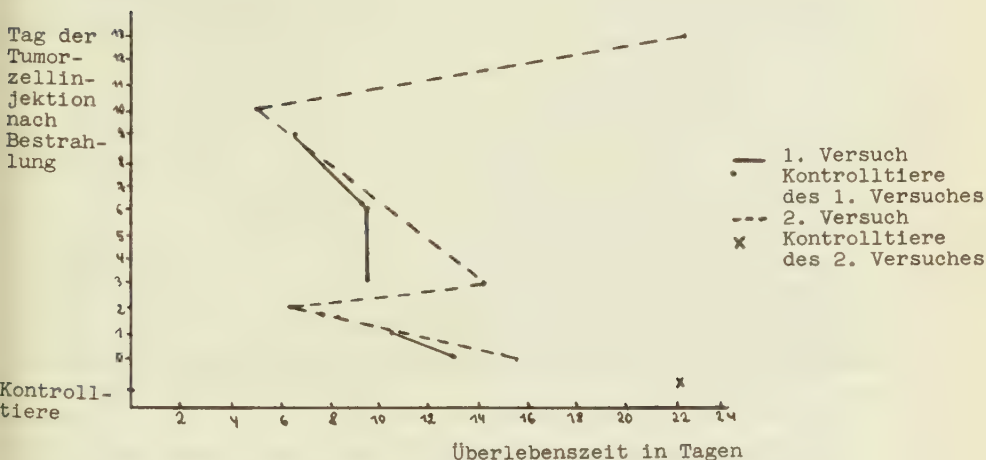


Fig. 22: Mittlere zeitliche Letalitätswerte der Versuche 1 und 2.

Abszisse: Überlebenszeit in Tagen.

Ordinate: Tag der Tumorzellinjektion nach Bestrahlung.

Wie aus Fig. 22 zu erkennen ist, liegen die mittleren zeitlichen Letalitätswerte des Versuches 1, die mit denen des Versuches 2 verglichen werden können, vor diesen. Dies trifft zu bei den Gruppen 6, 3, 0 und den Kontrolltieren.

2. Vergleich der Tumorangangsdaten der Versuche 1 und 2.

Vergleiche Fig. 23.

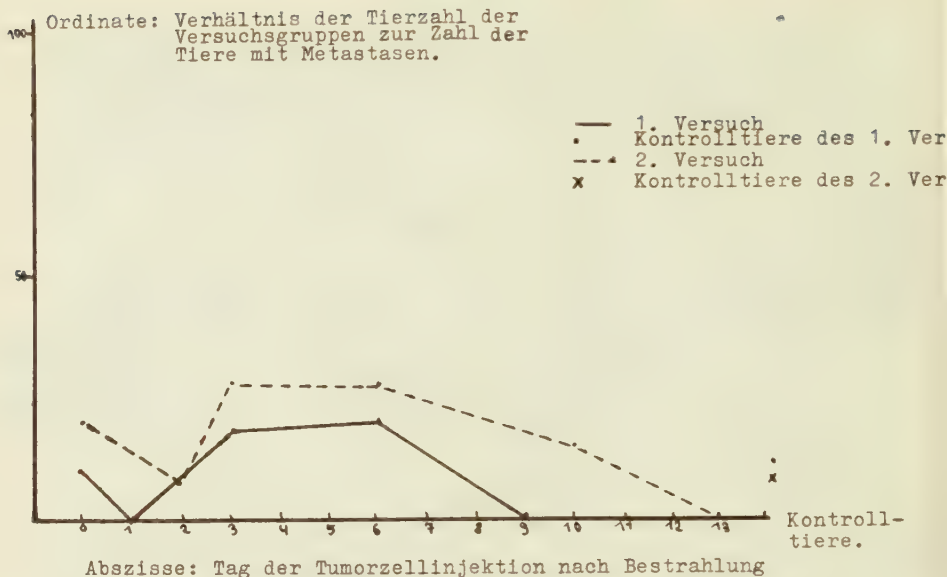


Fig. 23: Tumorangangsrate bei Vers. 1 und 2, verglichen mit der Gesamtzahl der Versuchstiere in den Gruppen.

Vergleiche die Ergebnisse der Versuche 1 und 2, Seite 10 und 16.

Ergebnis des Vergleiches.

1. Die mittleren zeitlichen Letalitätswerte des 1. Versuches lagen vor denen des 2. Versuches. Dies liegt an der um 4×10^4 Zellen höheren Tumorzellzahl.

1. Bei allen Versuchen wurde eine deutliche Erhöhung der Letalität und der Tumorangangsrate beobachtet, wenn der Abstand zwischen Bestrahlung und Injektion 3 und 6 Tage betrug.

Diskussion und klinische Bedeutung

Grundsätzlich läßt sich sagen, daß bei beiden Versuchen 3 und 6 Tage nach der Bestrahlung die Letalität und die Tumorangangsrate im Vergleich zu den unbestrahlten Tieren relativ hoch ist. Sicher ist auch, daß die Werte der Versuchstiere zwischen dem 6. und 13. Tag nach Bestrahlung abfallen und sich denen der unbestrahlten Kontrolltiere wieder anpassen. Der Wert 3-4 Stunden nach Bestrahlung bei Versuch 2 bei der Letalitätskurve erscheint etwas erhöht, während bei Versuch 1 der Wert 1 Tag nach Bestrahlung bei der Metastasenkurve niedriger ist, als bei den unbestrahlten Tieren. Das gleiche kann bei den Tieren 13 Tage nach Bestrahlung bei der Metastasenkurve (Versuch 2) beobachtet werden. Ob diese Schwankungen den wirklichen Gegebenheiten entsprechen, oder durch die relativ geringe Tierzahl in den Versuchsgruppen bedingt ist, müßte durch größere Versuche erklärt werden.

Soweit Tierversuche auf den Menschen übertragbar sind, kann aus dem oben Gesagten der Schluß gezogen werden, daß 3 und 6 Tage nach einer hohen Röntgenbestrahlung Vorsicht geboten ist (praeoperative Bestrahlung). Eventuell ist daran zu denken, in dieser Zeit zusätzlich Zytostatika zu geben.

Zusammenfassung

Es wurde bei weißen Mäusen eine Röntgen-Ganzkörperbestrahlung von 300 R durchgeführt. In verschiedenen langen Zeitabständen darnach wurden ihnen Ehrlich-Ascites-Tumorzellen intravenös eingespritzt, und zwar bei Versuch 1: 10^5 Zellen, bei Versuch 2: 6×10^4 Zellen. Die Tiere wurden 23 Tage lang beobachtet, die Absterberate notiert, und die Tumorangangsrate histologisch bestimmt.

Bei beiden Versuchen ergab sich, daß die Letalität und die Tumorangangsrate, verglichen mit den unbestrahlten Tieren dann erhöht ist, wenn die Tumorzellinjektion 3 und 6 Tage nach der Bestrahlung erfolgte. Durch die höhere Tumorzelldosis bei Versuch 1 war ein früheres Absterben der Mäuse zu beobachten. Am meisten waren die Lungen befallen. Lungen-, Nieren- und Nebennierenmetastasen zeigten eine große Ausdehnung und starkes Wachstum. Kleine Lebermetastasen waren nur bei den Tiergruppen zu finden, die eine höhere Tumorangangsrate zeigten, als die unbestrahlten Tiere.

Histologische Bilder

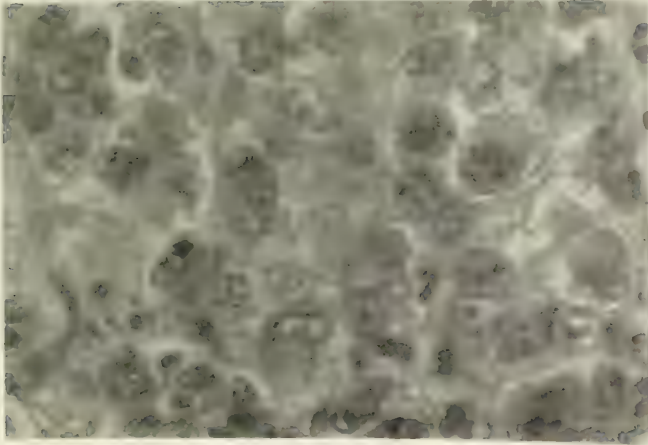


Bild 1: Nebennierenmetastase,
Ölimmersion, Vergrößerung
1250fach.

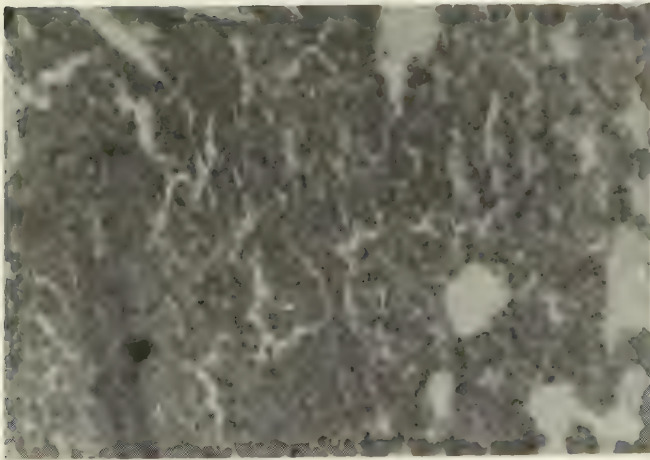


Bild 2: Lungenmetastase,
Vergrößerung 312fach.

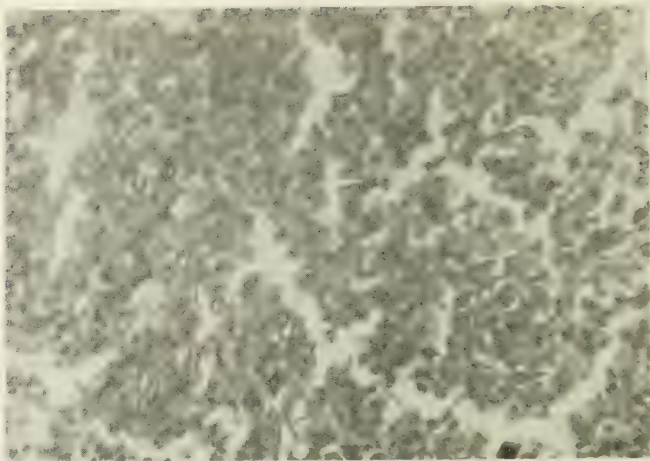


Bild 3: Lungenmetastase,
Vergrößerung 500fach.



Bild 4: Lebermetastasen,
Vergrößerung 125fach.

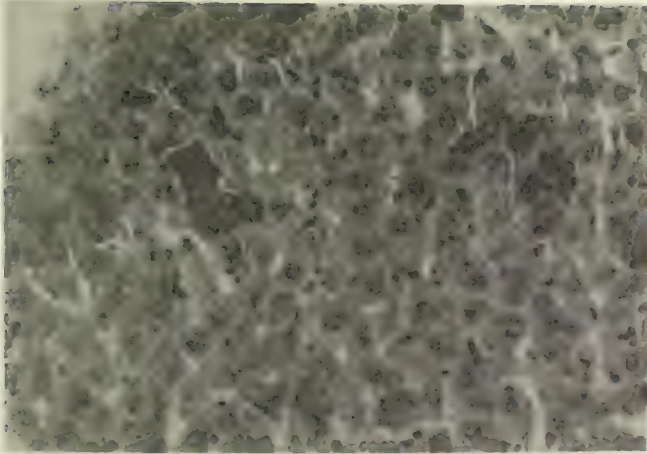


Bild 5: Lebermetastase,
Vergrößerung 500fach.

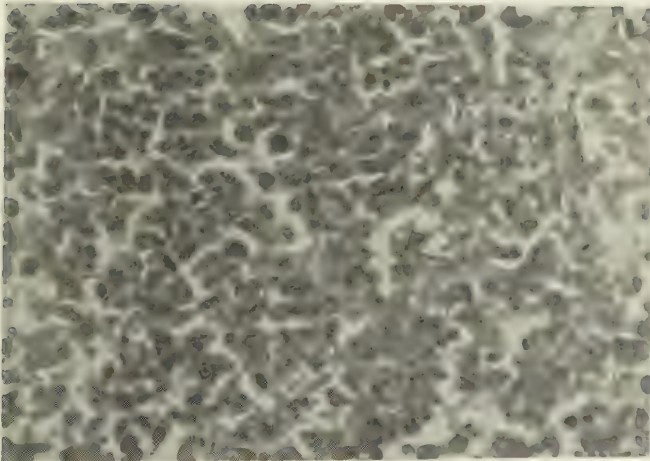


Bild 6: Nierenmetastase,
Vergrößerung 500fach.

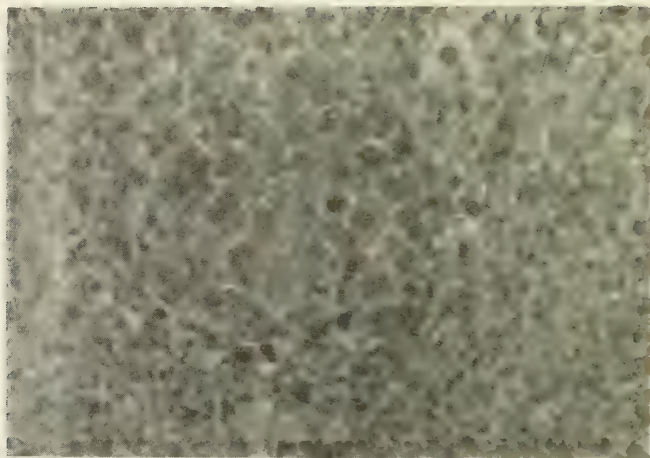


Bild 7: Nebennierenmetastase (Rinde),
Vergrößerung 500fach.

Literaturverzeichnis

- 1) Murphy, J.B. "Heteroplastic tissue grafting
effectet through Roentgenray lymphoid
destruction."
Amer.Med.Ass., 62, 1459 (1914)
- 2) Schmidt, M.B.: "Die Verbreitungswege der Carcinome und die
Beziehungen generalisierter Sarkome zu den
leukämischen Neubildungen."
Jena 1903
- 3) Schairer, E.: "Über die Resistenz der Rattenleber gegen
das Jensen-Sarkom."
Zschr. Krebsforsch. 50, 329 (1940)
- 4) Domagk, G.: "Die Bedeutung körpereigener Abwehrkräfte
für die Ansiedlung für Geschwulstzellen."
Zschr. Krebsforsch. 56, 247 (1949)
- 5) Druckrey, D., Schmährl, D., Steinhoff, D., Rajewsky, M.,
Bannasch, P., Flaschenträger, Th.:
"Cytologisierende Wirkung von Extrakten aus
normalen Geweben auf verschiedene Tumoren
der Ratte."
Zschr. Krebsforsch. 63, 28-56 (1959)
- 6) Euler, B. von, Euler, H. von:
"Über die in wachsenden und in retrograden
Rattenrumoren wirksamen Faktoren."
Zschr. Krebsforsch. 57, 501 (1951)
- 7) Rajewsky, M.: "Untersuchungen über die Inaktivierung von
Krebszellen durch normale Organe und Gewebe
bei Ratten."
Diss. Freiburg 1958
- 8) Meyerthaler, F., Truckenbrodt, H.:
"Körpereigene Abwehr und Krebs."
Ärztl. Forschung 12, 217 (1958)
- 9) Schmährl, D., Rieseberg, T.:
"Experimentelle Untersuchungen an Ratten
über die Metastasierung von Tumoren."
Zschr. Krebsforsch. 62, 456 (1958)

- 10) Schmähel, D., Stutz, E.:
"Abhängigkeit der Tumorentwicklung bei
Ratten nach intravenöser Injektion des
Joshida-Ascites-Sarkoms von voraus-
gegangener Röntgen-Ganzkörperbestrahlung."
Naturwissenschaften 49, 424-425 (1962)
- 11) Chester M. Southam:
"Relationships of Immunology to
Cancer: A Review."
Cancer Research Vol. 20, 271 (1960)
- 12) Hackmann, Ch.: "Über die Bedeutung exogener und endo-
gener Allgemeinfaktoren für das Wachs-
tum maligner Geschwülste."
Deut. Med. Wochenschrift 83, 134 (1958)
- 13) Nemeth, L., Lapis, K., Bihari, E.:
"Die Beeinflussung der Metastasen-
bildung von Guerin-Rattencarcinom
durch Strahlen und Chemotherapie";
Strahlentherapie 108, 317 (1959)
- 14) Vartaresz, E., Wald, A.:
Acta med. IV, 171 (1953)

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Privat-Dozent Dr. med. Hans-Jürgen Soost, sei hiermit herzlich gedankt für die Überlassung des Themas und für die großzügige Förderung, die er in jeder Hinsicht meiner Arbeit hat zukommen lassen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Bickenbach als dem Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik München für den Arbeitsplatz, den er mir in seiner Klinik zur Verfügung gestellt hat.

Lebenslauf

Ich wurde am 17. Mai 1939 in Feuchtwangen/Mittelfranken als zweites von fünf Kindern des Pfarrers Friedrich Gastroph und seiner Ehefrau Margarethe Gastroph, geb. Kastenhuber, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Buchbrunn/Kitzingen trat ich in das Humanistische Gymnasium in Kitzingen/Main ein. Infolge der Versetzung meines Vaters nach Kempten/Allgäu besuchte ich das dortige Humanistische Gymnasium. Im Jahre 1956 kam mein Vater als Pfarrer an die Gethsemanekirche in München. Ich besuchte von da ab das Humanistische Ludwigsgymnasium in München, an dem ich im Jahre 1959 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1959/60 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Am 24. Oktober 1960 machte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, und am 26. April 1962 die ärztliche Vorprüfung. Auch mein klinisches Studium führte ich in München durch. Im September 1965 legte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität zu München das Staatsexamen ab.

Der Tag der mündlichen Promotionsprüfung und die feierliche Promotion fand am 12. Oktober 1965 statt. Die Promotion erfolgte an der Universität München.

Am 15. September 1965 trat ich die Stelle eines Medizinalassistenten an der II. Medizinischen Universitätsklinik in München bei Professor Gustav Bodechtel an.

